

ANGELO FRANCISCO MARTINS

**HIPERPROLACTINEMIA EM PACIENTES
FEMININAS: ESTUDO DE SEIS CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

1999

ANGELO FRANCISCO MARTINS

**HIPERPROLACTINEMIA EM PACIENTES
FEMININAS: ESTUDO DE SEIS CASOS**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina para a conclusão do Curso
de Graduação em Medicina.**

Coordenador do Curso de Medicina: Prof. Dr. EDSON JOSÉ CARDOSO

Orientador: Prof^a. Dr^a. YARA S. MEDEIROS

Co-orientador: Prof. Dr. CARLOS GILBERTO CRIPPA

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

1999

Martins, Angelo Francisco

Hiperprolactinemia em pacientes femininas: estudo de seis casos / Angelo Francisco Martins - Florianópolis, 1999.

34p.

Trabalho apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina, para a conclusão do Curso de Graduação em Medicina.

Título em inglês: High prolactin levels in female patients: study of six cases.

1. Agentes dopaminérgicos. 2. Prolactinoma. 3. Hiperprolactinemia 4. Macroprolactina.

AGRADECIMENTOS

- ✓ À Professora, Dra YARA S. MEDEIROS, grande responsável por meus conhecimentos na área da pesquisa e pelo desenvolvimento deste trabalho. Sua dedicação e amor a medicina é um exemplo que procurarei sempre seguir.
- ✓ Ao Professor Dr. CARLOS GILBERTO CRIPPA, por acreditar na realização deste trabalho.
- ✓ À minha mãe, ZULEIMA BORTOLIN MARTINS, pelo incentivo e confiança depositados durante todos estes anos. Pelo amor e pela generosidade, que só alguém tão dedicada poderia oferecer. Pelos princípios de vida ensinados, procurando guiar-me pelos caminhos certos desta vida.
- ✓ À minha FAMÍLIA, por estar sempre presente nos momentos mais difíceis e ser um exemplo de união. As minhas irmãs, STAEL MARTINS ROSA e INESITA MARTINS CONCKER pelos conselhos, pelas palavras amigas e de incentivo.
- ✓ À Doutoranda ANA CARLA, por seu amor e sua alegria sempre presentes, que fez com que estes anos de faculdade fossem bem mais agradáveis.
- ✓ Àqueles PROFESSORES, que se propuseram a transmitir a Arte da Medicina, com dedicação e empenho, demonstrando alegria no exercício da profissão.
- ✓ A meu pai, FRANCISCO MANOEL MARTINS, que mesmo ausente, tenho certeza, sempre ao meu lado.
- ✓ A DEUS, por estar sempre iluminando o meu caminho.

*“Estudai como se vivêsseis para
sempre, vivei como se fôsseis morrer
amanhã” - Santo Isidoro De Sevilha*

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	05
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	06
3. OBJETIVOS.....	15
4. MÉTODO.....	16
5. RESULTADOS.....	18
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÕES.....	29
8. REFERÊNCIAS.....	30
RESUMO.....	33
SUMMARY.....	34

INTRODUÇÃO

A associação de distúrbios menstruais com secreção láctea inapropriada, fora do período de amamentação, é conhecida desde a Antiguidade. Neste século foram descritas síndromes de amenorréia-galactorréia relacionadas ou não a tumores hipofisários, cuja etiopatogenia posteriormente foi atribuída a hipersecreção de um hormônio hipofisário, a prolactina. A importância clínica e o papel deste hormônio nos processos fisiológicos e patológicos da reprodução humana puderam ser melhor compreendidos e estudados depois do desenvolvimento de um método de radioimunoensaio específico¹.

Concomitantemente surgiram técnicas radiológicas mais sofisticadas, foi aperfeiçoada a cirurgia por via transesfenoidal, com a introdução do microscópio cirúrgico, e as descobertas no campo da neurotransmissão permitiram o desenvolvimento de potentes agentes agonistas dopaminérgicos².

Hoje, a hiperprolactinemia é a disfunção mais comum do eixo hipotálamo-hipofisário, dispondo-se atualmente de importante arsenal de recursos para diagnosticar e tratar de maneira eficaz os distúrbios provocados pela elevação inapropriada deste hormônio adeno-hipofisário.

O presente trabalho com base na revisão de literatura realizada, é um estudo de seis pacientes com hiperprolactinemia.

REVISÃO DA LITERATURA

A hiperprolactinemia é a causa mais comum de hipersecreção hormonal na hipófise anterior, sendo os adenomas hipofisários funcionais (prolactinomas) os maiores responsáveis pelo aumento deste hormônio.

Em 1928, a prolactina (PRL) foi identificada em espécies animais como um hormônio hipofisário anterior distinto, mas em humanos só foi caracterizada em 1971¹. É produzida por células hipofisárias e por outros sítios, como estruturas nervosas cerebrais, epitélio de glândulas lacrimais e sudoríparas, timo, linfócitos do baço, dos linfonodos e da medula óssea, fibroblastos da pele e células miométriais e da decídua³.

Atualmente, é reconhecido que a secreção de PRL pela hipófise humana consiste em uma diversidade de formas moleculares. Através de metodologia por cromatografia gel (padrão-ouro) é possível caracterizar três formas moleculares denominadas de “little” (peso molecular de 23 kDa), “big” (45–50 kDa) e a “big-big” (maior que 100 kDa) PRL. Admite-se ainda que a estrutura molecular da “big-big” PRL seja bastante heterogênea. No soro de indivíduos normais e da maioria dos pacientes com hiperprolactinemia, a principal forma secretada e circulante da PRL é a “little”. Esta é a molécula biologicamente ativa, sendo identificado na sua estrutura três pontes de sulfeto entre os aminoácidos 4-11, 58-174 e 191-199, diversos sítios de glicosilação e três de fosforilação. O conhecimento destas formas moleculares é de extrema importância, uma vez que portadores de hiperprolactinemia podem apresentar um predomínio da forma “big-big”. Estes pacientes, geralmente, não apresentam sintomas ou sinais relacionados com o excesso deste hormônio, pois a molécula é biologicamente inativa. Além disso, anticorpos anti-“big-big” PRL podem

também contribuir para níveis falsamente elevados deste hormônio⁴. Tanto as formas “big-big” PRL como os complexos moleculares de anticorpos anti “big-big” PRL contribuem para as dosagens elevadas deste hormônio na corrente sangüínea, sendo este quadro denominado atualmente de macroprolactinemia e responsável por grande parte dos casos rotulados de hiperprolactinemia idiopática^{4,5}.

Nos lactotrofos hipofisários, a PRL produzida é secretada em pulsos, sendo seu nível sérico menor que 20 ng/ml em adultos. Sua secreção é inibida pela dopamina, produzida pelos neurônios tubero-infundibulares no hipotálamo, e estimulada por vários fatores liberadores de prolactina, entre eles o hormônio de liberação da tireotropina (TRH), peptídio intestinal vasoativo (VIP), um peptídio semelhante ao VIP (PHM-27) e o polipeptídio ativador da adenilato ciclase pituitária (PACAP)⁶. A dopamina age em células da membrana dos lactotrofos através da ligação aos receptores dopaminérgicos do tipo D₂⁷.

A PRL está envolvida num grande número de processos fisiológicos, agindo em receptores próprios em vários tecidos, incluindo mamas, fígado, ovário, testículo e próstata, sendo observada sua ação como moduladora da esteroidogênese ovariana, e também com uma possível ação corticotrópica. No entanto, sua principal ação é atuando no desenvolvimento do sistema ductal da glândula mamária humana, concomitantemente com outros hormônios, bem como na lactogênese através do aumento da síntese protéica e possivelmente na lactopoiese⁷.

O aumento dos níveis plasmáticos de PRL, mais especificamente da sua forma molecular biologicamente ativa (23 kDa), determina uma série de sinais e sintomas relacionados com o aparelho reprodutor tanto em homens como em mulheres, constituindo as chamadas síndromes hiperprolactinêmicas⁷.

Uma história clínica cuidadosa, exame físico, testes de função tireoidiana (TSH) e de gravidez, podem excluir ou confirmar várias causas de hiperprolactinemia. Entre os exames disponíveis para avaliar a presença de doença em regiões do hipotálamo e da hipófise incluem-se a tomografia computadorizada (TC) ou a imagem de ressonância magnética (RM) e a campimetria visual.

O uso de drogas como a metoclopramida, sulpiride, butirofenonas, fenotiazinas (clorpromazina), reserpina, α -metildopa, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamino-oxidase, verapamil e outros, podem provocar o aumento da secreção de PRL, seja pela ação antagonista sobre os receptores hipofisários da dopamina, ou ainda diminuindo a síntese e secreção dopaminérgica⁷.

A hiperprolactinemia também está associada a doenças endócrinas e metabólicas como hipotireoidismo primário, síndrome dos ovários policísticos, insuficiência renal crônica, hepatopatias e distúrbios da função adrenal. Pode ainda ocorrer em decorrência de processos irritativos da parede torácica (herpes zoster, mastectomias, mastoplastias, dermatites, queimaduras) e outras entidades clínicas diversas como pseudociese, tabes dorsalis,iringomielia e tumor de medula espinhal, entre outros⁷.

Em mulheres, as hiperprolactinemias não fisiológicas produzem distúrbios da função do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano, levando a um quadro clínico de amenorréia secundária, diminuição da libido, desordens menstruais e galactorréia. Dentre as mulheres com amenorréia secundária não gestacional, 30% têm hiperprolactinemia e se a galactorréia estiver associada ao quadro clínico, a incidência sobe para 70%. As pacientes com hiperprolactinemia tendem a ter uma diminuição da massa óssea tendo sido constatado um maior risco de desenvolvimento de osteoporose se não houver tratamento⁸.

Uma vez excluído uso de medicamentos que possam elevar os níveis de prolactina, os prolactinomas são a principal causa endógena de hiperprolactinemia. Níveis elevados de PRL, todavia, resultam da presença de qualquer tumor do sistema nervoso central que interfira no controle inibitório tônico da dopamina. Os prolactinomas são classificados em microprolactinomas (< 10 mm) e macroprolactinomas (> 10 mm)^{7,9}. Geralmente, há correlação entre o tamanho do tumor e os níveis de prolactina sérica, porém esta relação não é absoluta.

Os pseudoprolactinomas, tumores hipofisários não secretores de PRL, causam aumento hormonal através da compressão do pedículo hipofisário. Podem ser diferenciados dos macroprolactinomas, pois causam aumento moderado dos níveis de PRL (<150 ng/ml)⁷.

O uso indiscriminado de exames de imagem tipo TC e RM tem diagnosticado um grande número de incidentalomas (microtumores ou cistos hipofisários achados acidentalmente), os quais são clinicamente e bioquimicamente inativos. No passado, estes pacientes eram muitas vezes submetidos à cirurgia, porém estudos têm demonstrado que a grande maioria destes micro- e/ou macroadenomas silenciosos não progridem¹⁰.

Estudos sugerem ainda que o tamanho da maioria dos microprolactinomas (93%) permanecem inalterados com o passar do tempo, e questiona-se a evolução de uma pequena proporção destes para macroadenomas^{7, 11}. Nesta condição clínica, os níveis de PRL estão moderadamente elevados, mas valores acima de 100 ng/ml podem ocorrer.

Pacientes com macroprolactinomas, em adição às manifestações endócrinas relacionadas aos níveis elevados de PRL, frequentemente apresentam cefaléia crônica e alterações no campo visual, devido à compressão do quiasma óptico pelo tumor. Destes pacientes, dois terços desenvolvem uma hemianopsia bitemporal clássica e o restante alterações no campo visual de forma assimétrica.

Outros sintomas mais raros incluem hidrocefalia, crises convulsivas, tonturas, alteração de personalidade e paralisia no nervo facial devido a redução do fluxo do fluido cerebrospinal ¹². Na prática clínica, os macroprolactinomas ocorrem menos freqüentemente que os microprolactinomas, e são mais comuns em homens do que em mulheres. Estes tumores podem pela compressão da hipófise anterior, comprometer a sua função, causando deficiência na produção de hormônios como o hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), corticotropina (ACTH), e mais freqüentemente o hormônio de crescimento humano (GH) ¹³. A avaliação da função hipofisária em pacientes com macroprolactinoma através da dosagem destes hormônios se faz sempre necessária ¹³.

Quando apesar de toda investigação, não for encontrada uma etiologia para a hiperprolactinemia, esta é rotulada de idiopática. Neste caso, a hiperprolactinemia é atribuída a disfunção hipotalâmica ou mesmo a um microprolactinoma que não foi identificado por exame de imagem ^{7,9}.

A dosagem de PRL sérica deve ser pesquisada rotineiramente em pacientes que apresentam ciclos menstruais irregulares, galactorréia, infertilidade ou suspeita de adenomas hipofisários. O valor normal máximo de PRL sérica varia entre os diferentes métodos laboratoriais, contudo é considerado normal até 20 ng/ml. Níveis de PRL acima de 200 ng/ml são sugestivos de macroadenoma e devem ser investigados com estudo de RM ou TC de crânio; valores entre 100 e 200 ng/ml geralmente estão relacionados a tumores hipofisários não secretores. No entanto se o nível de PRL sérica for menor que 100 ng/ml, a probabilidade de microadenomas entre outros fatores, não pode ser excluída ^{7,9}.

O objetivo da terapêutica na hiperprolactinemia varia de acordo com a apresentação clínica. Enquanto a hiperprolactinemia idiopática é tratada com drogas, nos prolactinomas são utilizados as terapias medicamentosa, cirurgia ou

radioterapia. Em pacientes com macroprolactinoma, o tratamento farmacológico além de reduzir os níveis de PRL, também diminui significativamente a massa tumoral². Como os níveis elevados de PRL freqüentemente estão associados com hipogonadismo, esta é uma indicação clara para terapia, não somente para restabelecer a fertilidade mas também para prevenção da osteoporose, uma importante complicação do hipogonadismo causada, indiretamente, pela hiperprolactinemia⁸.

O principal avanço terapêutico no tratamento da hiperprolactinemia tem sido o desenvolvimento de medicamentos. A bromocriptina, é um derivado do esporão de centeio que possui ação agonista dopaminérgica que não somente inibe a síntese e a secreção de PRL mas também reduz a síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) celular e o crescimento do tumor^{7,9}. Aproximadamente 80% dos pacientes com prolactinoma respondem a BRC, em doses de 2,5 a 5 mg administrada duas ou três vezes ao dia, com diminuição do tumor e redução dos níveis de prolactina. Todavia, pode ser necessária doses de até 15 mg ao dia para normalizar os níveis hormonais. Em 13 estudos envolvendo 286 mulheres com hiperprolactinemia, a BRC foi capaz de normalizar os níveis séricos de prolactina em 64 a 100%, galactorréia em 57 a 100% e regularizar os ciclos menstruais e a ovulação em 57 a 100% das pacientes¹⁴. A BRC geralmente é bem tolerada, porém alguns pacientes podem apresentar alguns efeitos colaterais importantes como náuseas, vômitos, hipotensão ortostática, obstrução nasal, psicose e outros, que podem levar o médico a suspender seu uso. Também, cerca de 5 a 10% dos pacientes em tratamento podem apresentar resistência a bromocriptina, não havendo resposta terapêutica adequada⁹.

Outros agonistas dopaminérgicos disponíveis além da bromocriptina incluem a quinagolida, pergolida, cabergolida, metergolida e a lisurida. Todas

estas drogas agem, diretamente por estimulação dos receptores dopaminérgicos hipofisários e neuronais.

A quinagolida, um novo agonista dopaminérgico de grande potência, tem sido também proposto para o tratamento do prolactinoma. Aproximadamente 50% dos pacientes resistentes a bromocriptina respondem a esta droga. Inicialmente, é administrada em doses de 25 µg, uma vez ao dia, e gradualmente aumentada até um total de 75 a 100 µg/dia, podendo em alguns pacientes que respondem parcialmente a terapia chegar a 1 mg. Estudos mostram que mais da metade dos adenomas resistentes a BRC respondem ao tratamento com quinagolida¹⁵.

A pergolida é um derivado sintético da ergolina, que demonstrou maior duração de ação em comparação com a BRC e possivelmente poucos efeitos colaterais^{16, 17}. Todavia, alguns estudos não mostraram evidências na diminuição de efeitos colaterais quando comparado com a BRC¹⁸. Estudos demonstram que uma única administração diária de pergolida exerce efeitos comparáveis aos produzidos por três ou quatro ingestões diárias de BRC, reduzindo tanto os níveis de prolactina como o tamanho do tumor. Em estudos, a dose inicialmente usada foi de 25 µg ao dia, em uma tomada, sendo gradualmente aumentada para 75 µg em pacientes com microprolactinoma e 75 a 150 µg em portadores de macroprolactinomas^{17, 18}.

Cabergolina, um novo e potente agente redutor de prolactina com duração extremamente longa, tem-se mostrado efetivo no tratamento da hiperprolactinemia tumoral. A cabergolina se caracteriza por uma duração de ação de até 21 dias após uma dose oral de 0,3-1 mg¹⁹. Em mulheres com hiperprolactinemia, a dose recomendada é de 0,5 a 2 mg, duas vezes por semana. Em um estudo multicêntrico, 95% das mulheres com hiperprolactinemia apresentaram uma diminuição sérica dos níveis de prolactina

durante a administração crônica de cabergolina, com duas doses semanais²⁰. Por sua vez, a cabergolina se mostrou mais efetiva e melhor tolerada do que a BRC em um estudo envolvendo 459 mulheres hiperprolactinêmicas, e em alguns pacientes com macroprolactinomas²¹. Estudos também demonstraram que 70% dos pacientes com prolactinomas resistentes a BRC e a quinagolida, tiveram redução dos níveis de prolactina séricos com o tratamento prolongado com cabergolina²².

Alguns anos atrás, adenomectomia transesfenoidal ou transcraniana era o tratamento de escolha para pacientes com macroprolactinomas, porém o índice de recorrência, embora inicialmente baixo, aumenta com o tempo^{9, 12}. Entretanto, a cirurgia pode ser indicada para pacientes com defeitos persistentes no campo visual devido a efeito de massa tumoral a despeito do tratamento com agonistas dopaminérgicos e para os que não toleram este tipo de medicação. Além disso, os tumores com grandes componentes hemorrágicos ou císticos podem exigir descompressão cirúrgica de alívio em função dos sintomas visuais ou da cefaléia.

A radioterapia é reservada para pacientes com tumores que não tiveram bons resultados com os tratamentos medicamentoso ou cirúrgico. A dose radioterápica usada corresponde a um total de 45 Gy, administrada em doses de 1,8 Gy/dia durante 25 dias. Complicações da radioterapia hipofisária incluem insuficiência hipotalâmica, hipopituitarismo, lesão do quiasma ou do nervo óptico, acidente vascular cerebral, desenvolvimento de tumores malignos (fibrossarcoma, osteossarcoma)²³. Além disso, a radioterapia raramente resulta na restauração da concentração sérica de prolactina. Em 16 pacientes tratados com radioterapia convencional, somente 6 (38 %) tiveram os níveis de prolactina sérica normais 2 a 14 anos após tratamento⁷.

O conjunto dos trabalhos publicados na literatura indica que o tratamento medicamentoso com agonistas dopaminérgicos são efetivos no tratamento da

hiperprolactinemia funcional induzida por adenomas hipofisários. Além disso, a eficácia desta terapêutica também foi comprovada nos casos de elevação da PRL de causa idiopática. Hoje em dia, o arsenal terapêutico disponível permite tratar todas as pacientes que apresentam intolerância e/ou resistência a um desses medicamentos.

A história clínica associada ao exame físico orientam o profissional quanto a possibilidade de macroprolactinemia.

OBJETIVOS

Os objetivos do presente trabalho são:

1. Analisar as características clínicas e laboratoriais de pacientes femininas portadoras de hiperprolactinemia.
2. Avaliar a eficácia dos tratamentos empregados.

MÉTODO

Foram revisados os prontuários de seis pacientes femininas (amplitude da idade no diagnóstico: 17- 64 anos), portadoras de hiperprolactinemia e atendidas no ambulatório de Endocrinologia do Hospital Governador Celso Ramos (HCR) - Florianópolis. Fez-se um estudo do tipo “cohort” histórico²⁴. Os seguintes critérios para seleção das pacientes foram usados: *i*) não haverem evidências clínicas e laboratoriais de tumores hipofisários mistos (também secretantes de GH ou de ACTH), *ii*) ausência de outras doenças tipo ovários policísticos, tireoideana descompensada, adrenal, hepática ou renal bem como uso de medicações que sabidamente elevam os níveis de PRL. Para coleta de dados foi previamente confeccionado um questionário com as informações pertinentes como idade, últimos resultados e no diagnóstico de PRL, outros exames hormonais realizados, manifestações clínicas associadas a doença e tratamentos realizados. Nas pacientes com alteração hipofisária, o volume tumoral antes do tratamento e o mais recente quando da realização do presente estudo foram anotados.

O diagnóstico de macroprolactinoma baseou-se na presença de níveis de prolactina maiores que 200 ng/ml e a RM ou TC mostrando um adenoma hipofisário maior que 10 mm no maior diâmetro. Estas pacientes realizaram exame oftalmológico, incluindo acuidade e campimetria visuais.

Os valores de prolactina sérica foram dosados por diferentes métodos de ensaio (Bayer®, Abbott®, Pharmacia®-valores de referência para mulheres adultas não grávidas: até 29 ng/ml). Na ausência de quadro clínico relacionado com hiperprolactinemia, foi solicitado pesquisa de macroprolactina.

Todas as pacientes foram acompanhadas por no mínimo 24 meses, até 15 de outubro de 1999, exceto uma paciente que recebeu alta no momento do diagnóstico.

Além da dosagem de PRL, as pacientes com macroprolactinoma tiveram a função hipofisária avaliada através da dosagem dos níveis de FSH e LH em resposta ao estímulo com hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH: 100 µg, i.v.). Por sua vez, a resposta do TSH ao estímulo com o hormônio liberador de tireotropina (TRH: 200 µg, i.v.) bem como do cortisol e do GH ao estímulo induzido pela insulina (0,05 UI/kg de peso corporal, i.v.) também foram avaliados²⁵. Todos os exames foram realizados no mesmo laboratório, utilizando-se ensaios produzidos pela Bayer CO. Diagnostics (USA).

O diagnóstico de macroprolactinemia foi realizado através do método de rastreamento de precipitação por polietilenoglicol²⁶.

Quando adequados, os resultados foram apresentados como média \pm erro padrão de média (e.p.m). Quando necessário, gráficos foram confeccionados com auxílio do software Prism[®] (San Diego, USA).

RESULTADOS

A tabela I mostra que a idade média das pacientes no diagnóstico foi de $33 \pm 7,5$ anos (17 a 64) anos, sendo que uma delas já estava em idade de menopausa (paciente 1, 64 anos). O tempo médio de acompanhamento clínico foi de $5,2 \pm 1,8$ anos. As repercussões clínicas da hiperprolactinemia foram bastante variadas. À exceção da paciente menopausada (1) e de outra portadora de macroprolactinemia (6), as demais apresentavam alterações menstruais (100%) e galactorréia (75%). Alterações no campo visual estavam presentes nas três pacientes com macroprolactinomas (100%), sendo que outros sintomas relacionados com a expansão do tumor como cefaléia, crise convulsiva e hipertensão craniana foram também diagnosticados nestas pacientes.

TABELA I - Características clínicas e diagnóstico das pacientes com hiperprolactinemia estudadas.

Pacientes	Idade (anos)		Manifestações Clínicas	Diagnóstico
	diagnóstico	atual		
1. IPP	64	70	ACV, C, HC	Macroprolactinoma
2. PCS	17	19	ACV, C, A1	Macroprolactinoma
3. JO	45	47	ACV, C, G, A2	Macroprolactinoma
4. CSM	20	32	I, C, G	Microprolactinoma
5. ABN	20	24	I, G, H	Incidentaloma Hipofisário† Hiperprolactinemia Idiopática Hipotireoidismo tratado
6. TL	33	*	C	Macroprolactinemia

ACV: alterações campo visual; C: cefaléia; HC: hipertensão craniana e crise convulsiva; A1: amenorréia primária; G: galactorréia; A2: amenorréia secundária; I: irregularidade menstrual; H: hirsutismo. †: cisto hipofisário, *: alta no diagnóstico.

Fonte: Prontuários Médicos - HCR. Florianópolis 1999.

O tratamento farmacológico de escolha, quando indicado, foi a bromocriptina (tabela II). Uma paciente (4) não tolerou os efeitos colaterais deste agonista dopaminérgico o qual foi utilizado pelas vias oral, vaginal e intramuscular. Atualmente, está sendo medicada com quinagolida, 150 µg/dia, via oral, um agonista dopaminérgico de efeito prolongado.

TABELA II - Tratamentos empregados nas pacientes estudadas.

Pacientes	Cirurgia Hipofisária	Tratamento Farmacológico	Dose (mg/dia)
1. IPP	sim	bromocriptina	5
2. PCS	não	bromocriptina	5
3. JO	não	bromocriptina	5
4. CSM	não	quinagolida	0,15
5. ABN	não	bromocriptina	5
6. TL	não	não	*

*: não faz uso de medicação.

Fonte: Prontuários Médicos - HCR. Florianópolis 1999.

No diagnóstico, as concentrações de PRL nas portadoras de macroprolactinoma foram superiores a 200 ng/ml (tabela III), sendo que a paciente com hiperprolactinemia idiopática e incidentaloma tinha valores iniciais inferiores a 100 ng/ml (62,2). O tratamento farmacológico restabeleceu os valores de PRL para normalidade em 4 pacientes. Em uma portadora de macroprolactinoma, a redução foi de apenas 50 %.

TABELA III - Efeito da administração de agonistas dopaminérgicos nos níveis de PRL nas pacientes estudadas.

Pacientes	Valores Prolactina (ng/ml)		% redução da PRL
	diagnóstico	durante tratamento	
1. I.P.P.	561,3	278,2	50,4
2. P.C.S.	714,0	2,7	99,6
3. J.O.	396,0	23,4	94,1
4. C.S.M.	114,0	13,8	87,9
5. A.B.N.	62,2	14,4	76,8

Fonte: Prontuários Médicos – HCR. Florianópolis 1999.

Avaliação da redução do volume tumoral por estudo de imagem com RM foi possível apenas em duas pacientes (2 e 3), o qual foi da ordem de 64 e 57%, respectivamente.

A tabela IV mostra a resposta terapêutica do ponto de vista clínico, obtida nas pacientes com hiperprolactinemia funcional tratadas com agonistas dopaminérgicos.

Panhipopituitarismo, isto é, deficiência de dois ou mais hormônios hipofisários foi diagnosticado nas portadoras de macroprolactinoma (1, 2 e 3). (figuras I e II). Nestas pacientes, a resposta hipofisária do hormônio de crescimento (GH) e adrenocorticotrófico (ACTH), indiretamente avaliado pelo cortisol ou das gonadotrofinas, foram deficientes.

Em duas pacientes foi possível recuperar os registros do teste de tolerância à insulina, cujos valores estavam diminuídos, isto é, menores que 10 ng/ml, caracterizando deficiência de GH (figura 1 A).

TABELA IV – Sinais e sintomas relacionados com a hiperprolactinemia funcional e com a expansão do tumor antes e após o tratamento.

Pacientes	1	2	3	4	5
Amenorréia					
antes	*	+	+	+	+
após	*	+	-	-	-
Galactorréia					
antes	-	-	+	+	+
após	-	-	-	-	-
ACV					
antes	+	+	+	*	*
após	+	+	+	*	*
Cefaléia					
antes	+	+	+	+	-
após	-	-	+	-	-

ACV: alterações campo visual; *: prejudicado; +: presente; -: ausente.

Fonte: Prontuários Médicos - HCR. Florianópolis 1999.

Em relação aos resultados do cortisol, duas pacientes tinham reserva diminuída de ACTH (2 e 3), isto é, valores inferiores a 20 µg/dl, enquanto em outra foi considerado normal. Quanto a função tireoidiana avaliada pelo teste de estímulo com TRH, em duas pacientes (2 e 3), foi diagnosticado hipotireoidismo secundário (figura 1 B). Já a resposta das células hipofisárias produtoras de FSH e LH ao estímulo com GnRh foi bastante variado (figura 2 A e B), não mantendo correlação com o quadro clínico. A paciente 2 com amenorréia primária, entretanto, tinha gonadotrofinas basais abaixo dos valores da normalidade e que permaneceram inalterados durante o teste de estímulo.

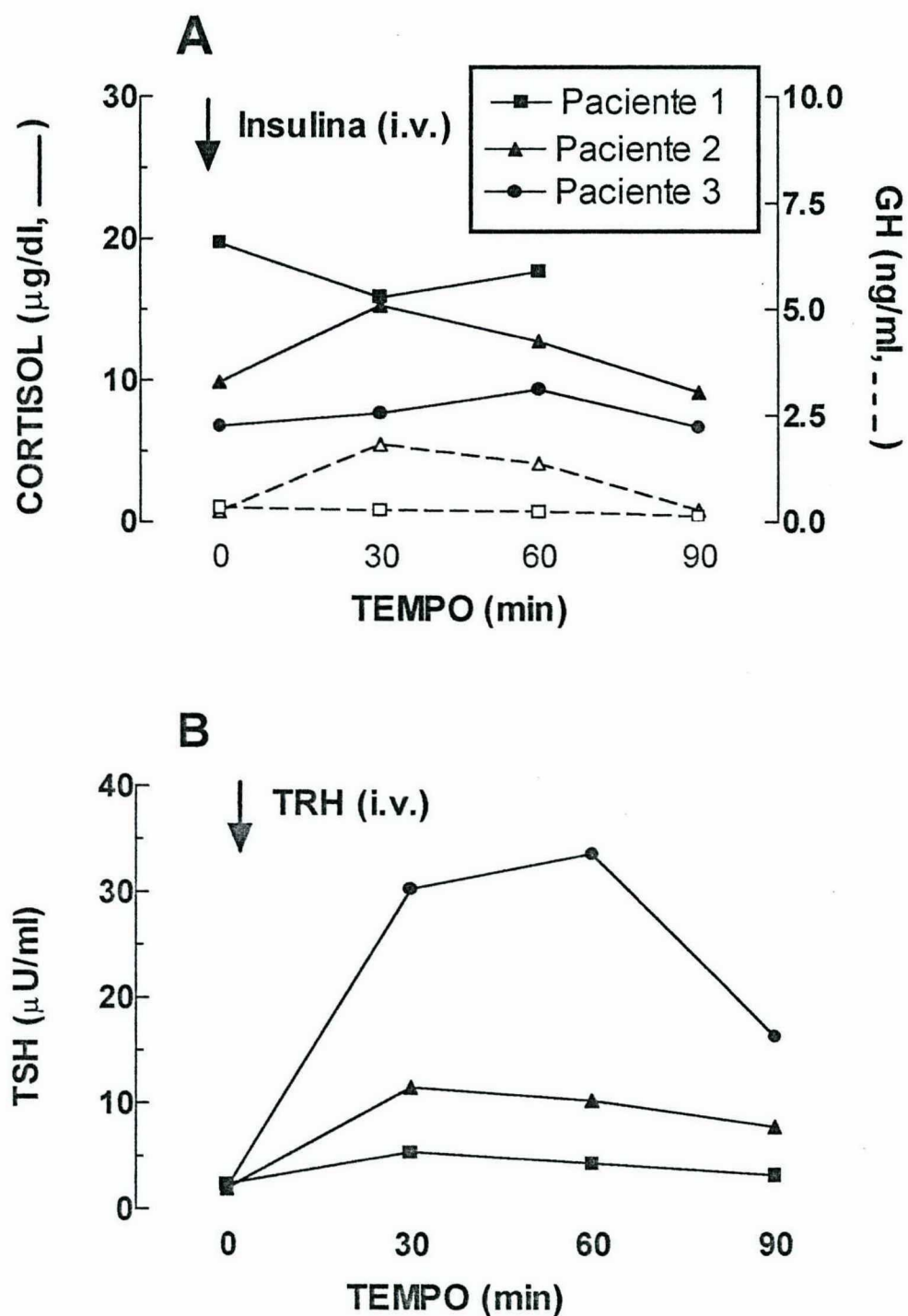


FIGURA 1 - Testes de estímulo com insulina (A) e TRH (B) em pacientes com macroadenoma. Cada símbolo representa os valores individuais obtidos.

Fonte: Prontuários Médicos – HCR. Florianópolis 1999.

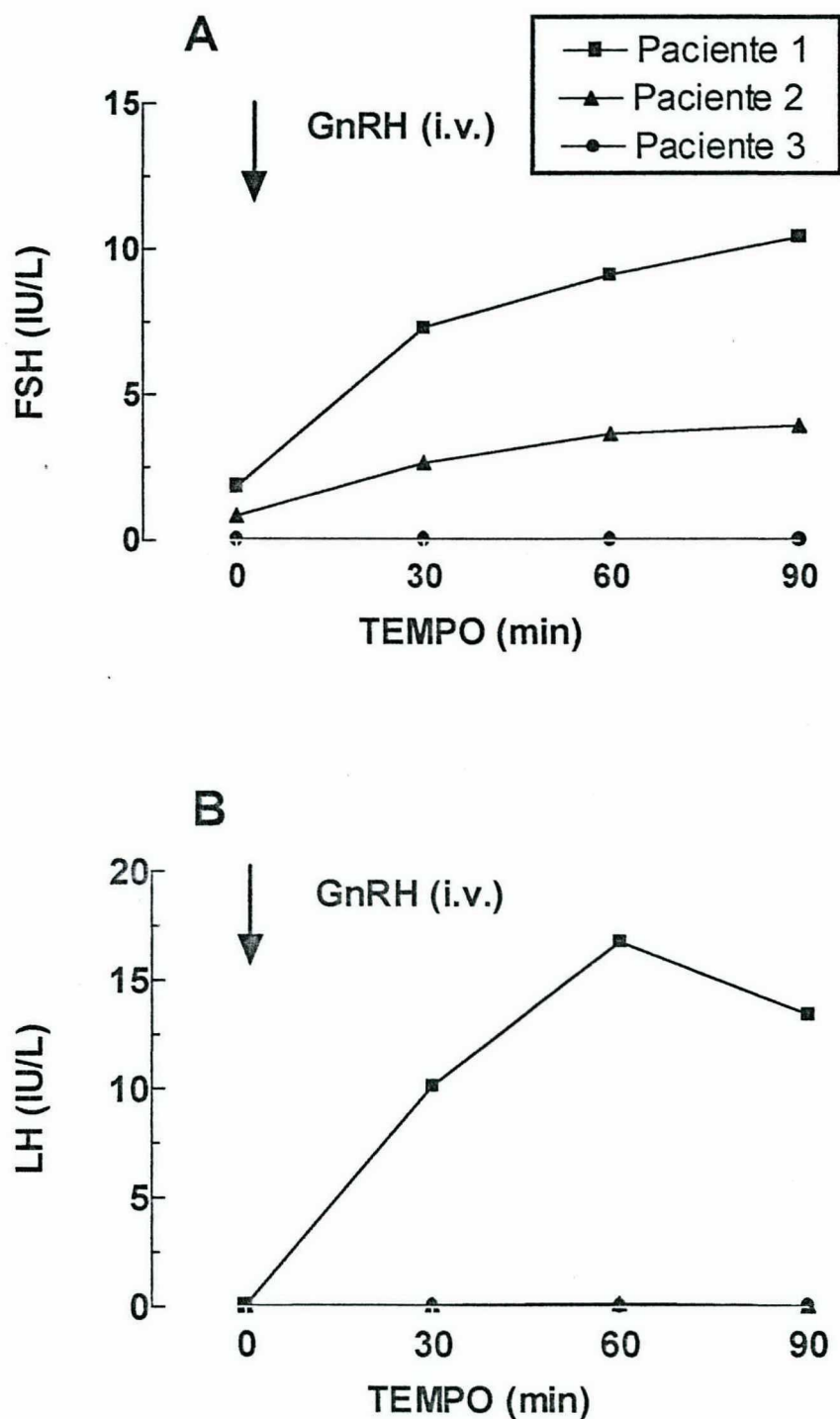


FIGURA 2 - Avaliação dos níveis hormonais de FSH (A) e LH (B), ao teste de estímulo com GnRH. Cada símbolo representa os valores individuais obtidos. Resultados do LH das pacientes 2 e 3 estão sobrepostos.

Fonte: Prontuários Médicos – HCR. Florianópolis 1999.

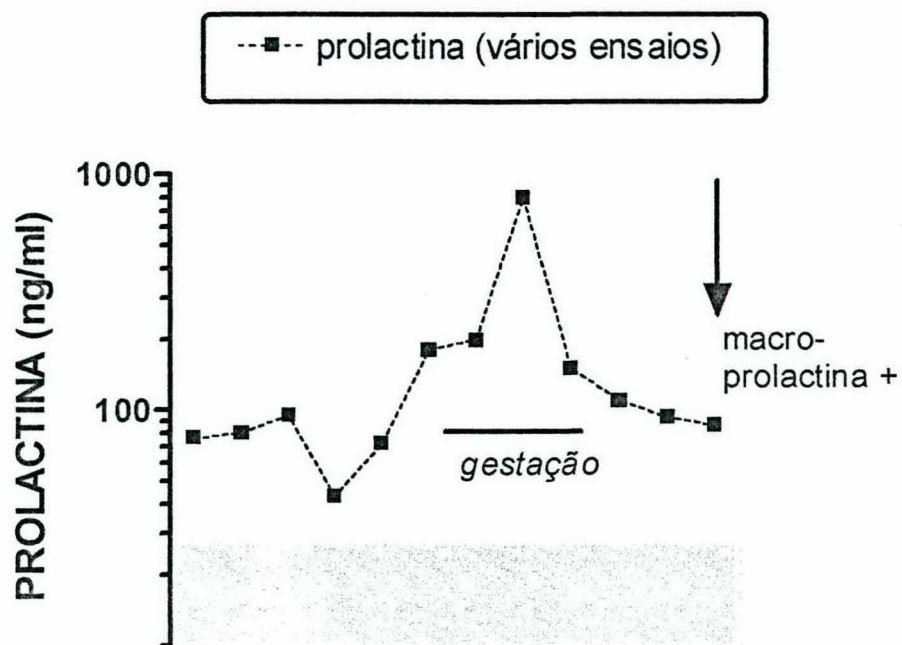


FIGURA 3 – Valores laboratoriais de PRL trazidos pela paciente 6, portadora de macroprolactinemia.

Fonte: Prontuários Médicos – HCR, Florianópolis 1999. O retângulo acizentado indica a faixa média de normalidade da PRL para mulheres não grávidas.

DISCUSSÃO

As pacientes estudadas no presente trabalho apresentam níveis de prolactina elevados associados a tumores hipofisários, hiperprolactinemia idiopática ou macroprolactinemia.

Nos últimos anos, a solicitação de prolactina pelos médicos na avaliação de distúrbios puberais ou menstruais tem sido de rotina. Na maioria das vezes, os achados se relacionam com o quadro clínico como o observado nas pacientes portadoras de tumores hipofisários e hiperprolactinemia idiopática sendo inexpressivo naquelas com macroprolactinemia. Esta última entidade está associada com função gonadal normal e fertilidade mantida nas mulheres estudadas. Como descrito por Hattori²⁷, portadoras de macroprolactinemia apresentam níveis elevados de prolactina, dosados pelos métodos convencionais, conforme foi evidenciado na paciente estudada em nosso trabalho. Neste caso, o desconhecimento das diferentes isoformas de prolactina pelo médico⁴, pode levar erroneamente ao tratamento com agonistas dopaminérgicos, os quais também são eficazes em reduzir os níveis séricos deste hormônio^{5,27}. Todavia, este achado laboratorial como é bem conhecido não compromete a função reprodutora feminina²⁷, devendo-se ter o cuidado de não causar danos iatrogênicos as pacientes seja pela investigação exaustiva, agressiva e financeiramente dispendiosa com métodos de imagem hipofisária ou com o tratamento medicamentoso.

Como comentado anteriormente, a grande maioria (92%) dos adenomas hipofisários (micro ou macroadenomas) é efetivamente controlada pela terapia medicamentosa^{7, 9, 14}, usando-se um agonista dopaminérgico como a bromocriptina. Embora muitos destes prolactinomas respondam à terapia dopaminérgica com redução tanto do tamanho tumoral como diminuição dos

níveis de PRL, estes dois aspectos da resposta terapêutica são independentes um do outro^{7, 23}. Em nosso estudo, a terapia medicamentosa com BCP foi a primeira escolha terapêutica usada em três pacientes com prolactinoma. Este medicamento é o mais utilizado a nível clínico, sendo que é substituído por outro do mesmo grupo quando ocorre intolerância (efeitos colaterais severos) ou resistência ao tratamento^{7, 9, 14, 23}. Um dos problemas mais comuns com a terapia medicamentosa com BCP é a intolerância caracterizada clinicamente por sintomas como náuseas, vômitos e/ou hipotensão postural, sendo que muitos pacientes têm descontinuado a terapia^{14, 15}. Estes pacientes com intolerância a BCP têm tolerado bem a quinagolida, um agonista dopaminérgico de longa duração de ação, com administração oral única ao dia¹⁵. Em nosso estudo, uma das pacientes (4) não tolerou a BCP, sendo substituída pela quinagolida (0,15 mg/dia), ocorrendo uma normalização das funções menstruais com normoprolactinemia. Mais recentemente, a disponibilidade de outro agonista dopaminérgico – a cabergolina - de ação mais prolongada que a quinagolida e com menor incidência de efeitos colaterais, permite maior adesão das pacientes ao tratamento, pois a maioria necessita de apenas uma dose semanal deste medicamento^{19, 20, 21, 22}.

É descrito que o tratamento do macroprolactinoma com BCP diminui em mais de 50% o tamanho tumoral em 46% dos pacientes, sendo que em 18% ocorre involução total⁷. Enquanto a diminuição dos níveis de PRL sempre é precedida de alguma redução do tamanho do tumor, não há correlação entre tamanho da redução e diminuição de PRL antes ou durante o tratamento^{12, 23}. No presente trabalho, em duas pacientes com macroprolactinoma onde foi possível avaliar as dimensões tumorais por exame de imagem, a redução do tumor foi superior a 50% durante o tratamento com BCP e os níveis hormonais de PRL voltaram aos valores normais. Na paciente 1, por sua vez, houve uma redução dos níveis de PRL em mais de 50%, porém não se restaurou para

valores normais. Em função do seu quadro clínico (hipertensão craniana e crise convulsiva), a cirurgia hipofisária foi a primeira indicação terapêutica, por não se dispor na ocasião do tratamento de bromocriptina injetável. Não é possível, todavia, caracterizar se esta paciente é portadora de resistência à BCP^{22, 23}, uma vez que em função da idade associado com outras doenças cardiovasculares não é possível aumentar a dose do agonista dopaminérgico.

Outro fator que deve ser levado em conta é que no início da terapia dos macroprolactinomas com agonistas dopaminérgicos não é possível saber se as alterações no campo visual irão ser revertidas com o tratamento, pois algumas fibras nervosas podem estar atrofiadas devido um período prolongado de compressão do quiasma óptico²³. As pacientes estudadas em nosso trabalho com macroprolactinoma apresentavam alterações no campo visual ao diagnóstico e embora tenha persistido com déficit visual, melhora da visão foi referida subjetivamente por todas.

A normalização das funções gonadais é a regra geral nas portadoras de microprolactinomas ou de prolactinemia idiopática. Já nas pacientes com macroprolactinomas a restauração das funções hipofisárias depende do efeito de massa produzido localmente pelo tumor^{7, 9}. As pacientes estudadas, antes do tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso apresentavam grau variado de déficit de outros hormônios hipofisários, caracterizando um quadro de panhipopituitarismo. Nestas pacientes, à exceção da menopausada, foi instituído a terapia de reposição hormonal ovariana, não tendo sido ainda suspensa para reavaliação, uma vez que não expressam o desejo de engravidar.

Estudos têm demonstrado que lesões intra-selares diagnosticadas durante exames de ressonância magnética ou de tomografia computadorizada de crânio são bem freqüentes²⁹. O achado de lesões hipofisárias (adenomas, cistos) é comum, sendo que a maioria apresenta uma evolução benigna³⁰. Quando não estão associados a hipersecreção hormonal são chamados de incidentaloma¹⁰. O

acompanhamento em ambulatório parece ser a melhor conduta para o paciente com incidentaloma hipofisário, evitando assim riscos cirúrgicos desnecessários para retirada de uma massa intra craniana estável. Em nosso trabalho, a paciente 5 foi diagnosticada como portadora de incidentaloma hipofisário, pois apresentava uma lesão cística e não sólida associada com níveis de PRL elevados. Apesar de ser também portadora de hipotireoidismo induzido por tireoidite de Hashimoto, uma causa comum de hiperprolactinemia³¹, níveis elevados deste hormônio associados com galactorréia e alteração menstrual persistiram após o controle da doença tireoideana. Neste caso, o diagnóstico foi de hiperprolactinemia idiopática³², sendo que os quadros clínico e hormonal foram revertidos com tratamento com BCP.

O conjunto destes resultados serve para ilustrar as diferentes causas de hiperprolactinemia, cujo tratamento medicamentoso, quando necessário, é comum. Nestes casos a adesão das pacientes ao tratamento resultou em melhora significativa dos níveis de PRL. Além disso, a redução significativa do volume tumoral induzido pelos agonistas dopaminérgicos contribuíram significativamente para diminuição das co-morbidades associadas. Por outro lado a identificação de macroprolactinemia evita o uso desnecessário de exames complementares e/ou de terapia medicamentosa.

CONCLUSÕES

1. As causas de hiperprolactinemia nas pacientes femininas estudadas foram diversas, requerendo, além da anamnese e exame físico cuidadoso, outros métodos diagnósticos complementares.
2. O tratamento com agonistas dopaminérgicos foi efetivo em normalizar os níveis de PRL nas pacientes tratadas, além de reduzir significativamente o tamanho do tumor em duas pacientes.
3. Os resultados deste estudo com seis pacientes femininas são concordantes com a literatura médica.

REFERÊNCIAS

1. Lewis UJ, Singh RN, Seavey BK. Human prolactin: isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun* 1971;44:1169-1176.
2. Ciccarelli E, Camanni F. Diagnosis and drug therapy of prolactinomas. *Drugs* 1996;51:954-65.
3. Jonathan NB, Mershon LJ, Allena DL, Steinmetz RW. Extrapituitary Prolactin: Distribution, Regulation, Functions, and Clinical Aspects. *Endocr Rev* 1996;17:639-669.
4. Hattori N, Inagari C. Anti-Prolactin (PRL) Autoantibodies Cause Asymptomatic Hyperprolactinemia: Biossay and Clearence Studies Of PRL-Immunoglobulin G Complex. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3107-3110.
5. Brue FC, Roth E, Simonin G, Palix C, Martin PM, Brue T. Macroprolactinemia: A Cause of Hyperprolactinemia in Childhood. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:411-417.
6. Coleman DT, Bancroft C. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide stimulates prolactin gene expression in a rat pituitary cell line. *Endocrinology* 1993;133:2736-2742.
7. Molitch ME. Medical Treatment of Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:143-169.
8. Schlechte J, Walkner L, Kathol M. A longitudinal analysis of premenopausal bone loss in healthy women and women with hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:698-703.
9. Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Treatment of Prolactinomas. *Ann Med* 1998;30:452-9.
10. Molitch ME, Russel EJ. The pituitary incidentaloma. *Ann Intern Med* 1990; 112:925-31.
11. Schlechte J, Dolan K, Sherman B, Chapler F, Luciano A. The natural history of untreated hyperprolactinemia: a prospective analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:412-8.
12. Bevan JS, Webster J, Burke CW, Scanlon MF. Dopamine agonists and pituitary tumor shrinkage. *Endocr Rev* 1992;13:220-40.

13. Cunnah D, Besser M. Management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 1991;34:231-5.
14. Vance ML, Evans WS, Thorner MO. Drugs five years later. Bromocriptine (review). *Ann Intern Med* 1984;100:78-91.
15. Van Der Lely AJ, Brownell J, Lamberts SWJ. The efficacy and tolerability of CV 205-502 (a nonergot dopaminergic drug) in macroprolactinoma patients and in prolactinoma patients intolerant to bromocriptine. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1136-41.
16. Perryman RL, Rogol AD, Kaiser DL, MacLeod RM, Thorner MO. Pergolide mesylate: its effects on circulating anterior pituitary hormones in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:772-8.
17. L'Hermite M, Debusschere P. Potent 48 hs inhibition of prolactin secretion by pergolide in hiperprolactinaemic women. *Acta Endocrinol* 1982;101:48-3.
18. Lamberts SWJ, Quik RFP. A comparison of the efficacy and safety of pergolide and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:635-41.
19. Ferrari C, Mattei A, Melis GB, Paracchi A, Muratori M, Faglia G, Sghedoni D, Crosignani PG. Cabergoline: long-acting oral treatment of hiperprolactinemic disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:2101-2106.
20. Webster J, Piscitelli G, Polli A, D'Alborton A, Falsetti L, Ferrari C, et al. Dose-dependent suppression of serum prolactin by cabergoline in hyperprolactinemia: a placebo controlled, double blind, multicentric study. *Clin Endocrinol* 1992;37:534-541.
21. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, et al. Treatment of prolactin-secreting macroadenoma with once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2338-2343.
22. Colao A, Di Sarno A, Sarnacchiaro F, Ferone D, Di Renzo G, Merola B, et al. Prolactinomas resistant to standart dopamine agonists respond to chronic cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:876-83.
23. Molitch ME, Thorner MO, Wilson C: Management of Prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:996-1000.
24. Saunders BD, Trapp RG. Study Design in Medical Research. In: Basic & Clinical Biostatistics. 2nd ed. Connecticut: Appleton & Lange 1994;2:16-17p.
25. Trainer PJ, Besser M. The Bart's Endocrine Protocols. 1st ed. New York: Churchill Livingstone 1995;1-193p.

- 26.Vieira JG, Tachibana TT, Obara LH, Maciel RM. Extensive experience and validation of polyethylene glycol precipitation as a screening method for macroprolactinemia. *Clin Chem* 1998;44:1758-9.
- 27.Hattori N. The Frequency of Macroprolactinemia in Pregnant Women and the Heterogeneity of Its Etiologies *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:586-90.
- 28.Morange I, Barlier A, Pellegrini I, Brue T, Enjalbert A, Jaquet P. Prolactinomas resistant to bromocriptine: long-term efficacy of quinagolide and outcome of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1996;135:413-20.
- 29.Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Pahonas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 817-20.
- 30.Donovan LE, Corenblum B. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Int Med* 1995;155:181-183p.
- 31.Jamerson JL. The Pituitary. In: Cecil RL, Bennett JC, Plum F, editors. *Cecil Test Book of Medicine*. 20th ed. Philadelphia: Saunders 1996. 1331-1337p.
- 32.Peillow F. Function hyperprolactinemia. In: Bardin CW. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*. 5th ed. New York: Mosby 1994;37-40p.

RESUMO

Hiperprolactinemia é uma anormalidade endócrina, relativamente comum, causada por um aumento da secreção de prolactina (PRL). O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e laboratoriais encontradas em seis mulheres com hiperprolactinemia e a eficácia da terapia com agonistas dopaminérgicos, quando indicado. Dados da apresentação clínica, níveis de PRL antes e depois do tratamento, tamanho tumoral e terapia, foram obtidos de prontuários médicos, do Hospital Governador Celso Ramos, Florianópolis, Brasil. A média de idade foi $33 \pm 7,5$ anos e a média de acompanhamento de $5,2 \pm 1,8$ anos. Todas as pacientes tinham níveis de PRL patológicas, devido a: macroprolactinoma (n=3), microprolactinoma (n=1), hiperprolactinemia idiopática (n=1) e macroprolactina (n=1). Com exceção da paciente com macroprolactinemia, a qual era assintomática, distúrbios menstruais e galactorréia foram as características clínicas mais frequentes. Em adição às manifestações endócrinas, cefaléia, convulsão e déficit visual foram também observadas nas pacientes com macroprolactinoma. Quatro pacientes foram tratadas com bromocriptina (5mg/dia) e outra com quinagolida (150 µg/dia), sendo a maioria dos sintomas revertidos devido a uma diminuição significativa dos níveis de PRL. Concluiu-se que as pacientes estudadas com hiperprolactinemia tiveram características clínicas e laboratoriais semelhantes aos descritos pela literatura e que os agonistas dopaminérgicos foram efetivos nestas pacientes.

SUMMARY

Hyperprolactinemia is a relatively common endocrine abnormality caused by an increased secretion of prolactin (PRL). The aim of this study was to analyze the clinical and laboratory features found in six women with hyperprolactinemia and the efficacy of the therapy with dopaminergic agonists, when indicated. Data on clinical presentation, PRL levels before and during treatment, tumor size and therapy were obtained from medical files from Governador Celso Ramos Hospital, Florianópolis, Brazil. The mean age was 33 ± 7.5 years and the mean follow up 5.2 ± 1.8 years. All patients had pathological PRL levels that were due to macroprolactinoma (n=3), microprolactinoma (n=1), idiopathic hyperprolactinemia (n=1) and macroprolactin (n=1). With the exception of the patient with macroprolactin that had no symptoms, both menstrual disorders and galactorrhea were the most frequent clinical features. In addition to the endocrine manifestations, headache, convulsion and visual field impairment were also observed in patients with macroprolactinoma. Four patients were treated with bromocriptine (5 mg/day) and another with quinagolide (150 µg/day), being the majority of the symptoms reverted due to a significant fall in PRL levels. It is concluded that the studied patients with hyperprolactinemia had clinical and laboratory features similar to those reported in the literature and that the dopaminergic agonists were effective in their treatment.

**TCC
UFSC
TO
0281**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC TO 0281

Autor: Martins, Angelo Fr

Título: Hiperprolactinemia em pacientes



972812636

Ac. 254411

Ex.1 UFSC BSCCSM